

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 33 10 263 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 33 10 263.5
㉑ Anmeldetag: 22. 3. 83
㉒ Offenlegungstag: 27. 9. 84

⑥ Int. Cl. 3:
B01 D 13/00

C 02 F 1/44
A 61 M 1/03

DE 33 10 263 A 1

㉓ Anmelder:
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

㉔ Erfinder:
Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

㉕ Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komatöse Zustände verursachen.

FRESENIUS AG

6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN*, DIPL.-ING.

W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM.

P.-A. WACKER*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Patentansprüche

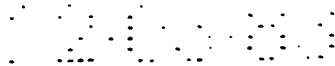
1. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, d a -
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abzutrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL. 06171/56849
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8050 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEX 526547 pawe d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/34616

- 1 nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, da -
durch gekennzeichnet, daß man als
Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe,
höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaf-
fine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher
oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tie-
rischen und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder
10 Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.
- 15 6. Verfahren nach Anspruch 5, da durch ge-
kennzeichnet, daß man stark raffinierte
Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ur-
sprungs, die stark hydriert sind, dimethylierte Sili-
cone und/oder perhalogenierte Kohlenwasserstoffe ein-
setzt.
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, da durch
gekennzeichnet, daß man als Reinigungs-
flüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Rüböl,
Sojabohnenöl, Spermöl und/oder Paraffinöl einsetzt.
- 25 8. Verfahren nach Anspruch 7, da durch ge-
kennzeichnet, daß die Reinigungsflüssig-
keit in gesättigter Form vorliegt.
- 30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, da -
durch gekennzeichnet, daß die
Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150,
insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.
- 35 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, da -
durch gekennzeichnet, daß man der
Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende
Mittel zusetzt.



3310263

-3-

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak abfan-
g e n d e M i t t e l V e r b i n d u n g e n m i t e i n e r o d e r m e h r e r e n C a r -
b o x y l g r u p p e n e i n s e t z t .
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak
a b f a n g e n d e M i t t e l h ö h e r e F e t t s ä u r e n o d e r D i c a r b o n s ä u -
r e n e i n s e t z t , d i e g g f . m i t e i n e r C a r b o x y l g r u p p e m i t
10 G l y c e r i n v e r e s t e r t s i n d .
13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak ab-
f a n g e n d e M i t t e l G l y c e r i n b e r n s t e i n s ä u r e e s t e r , O x a l -
15 e s s i g s ä u r e u n d / o d e r Z i t r o n e n s ä u r e e i n s e t z t .
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die
p o l y m e r e M e m b r a n v o n d e r z u r e i n i g e n d e n w a s s r i g e n
20 L ö s u n g o d e r d e r R e i n i g u n g s f l ü s s i g k e i t b e n e t z t w i r d ,
w o b e i d i e P o r e n d e r M e m b r a n u n d g g f . d i e d e r a n d e r e n
F l ü s s i g k e i t z u g e w a n d t e F l ä c h e d e r M e m b r a n v o n d e r b e -
n e t z e n d e n F l ü s s i g k e i t b e n e t z t w e r d e n .
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Polymeri-
s a t e f ü r d i e M e m b r a n r e g e n e r i e r t e C e l l u l o s e , C e l l u -
l o s e a c e t a t , P o l y v i n y l a l k o h o l , P o l y a c r y l s ä u r e s o w i e
d e r e n E s t e r , P o l y a c r y l s ä u r e n i t r i l , P o l y (a r o m a t i s c h e)
30 a m i d e , P o l y c a r b o n a t , P o l y s u l f o n e , P o l y e t h e r , P o l y -
e t h y l e n , P o l y p r o p y l e n , P o l y b u t e n e , P o l y u r e t h a n , P o l y -
i s o b u t y l e n , P o l y s t y r o l , P o l y v i n y l e t h e r , P o l y v i n y l -
e s t e r o d e r P T F E e i n s e t z t .
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die polymere Mem-
b r a n e i n e D i c k e v o n 1 - 5 0 0 , v o r z u g s w e i s e 5 - 3 0 0 ,
i n s b e s o n d e r e 1 0 - 1 0 0 μ m a u f w e i s t .

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhäf-
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-
stellt.
20
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhäf-
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
25
20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
30
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines
Druckgefälles angeordnet ist.
35
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhäf-
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-
stellt.
20
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhäf-
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
25
20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
30
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines
Druckgefälles angeordnet ist.
35
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

201100

3310263

-5-

1 über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74)
verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

KUHNEN & WACKER

3310263

PATENTANWALTSBÜRO

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

6

FRESENIUS AG

6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN*, DIPL.-ING.

W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM.

P.-A. WACKER*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.
- 10 Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.
- 15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipophiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.
- 20

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine

BR 0370 DÜRELSSEL**
VINDENSTRASSE 10
J 00171/5-009
LEX 4100343 real d

BÜRO 8250 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEX 526547 pawas d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/34416

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUC — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-002

- 1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich
zum Tod des Patienten.

- In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise
10 Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegen-
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind
und über die Niere ausgeschieden werden können.

- Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu
20 machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr
verzögert zuließen.

- 25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der
Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr
Nutzen.

Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-
funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich
zum Tod des Patienten.

In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise
Phenole, Merkapthane und Fettsäuren, durch chemische Um-
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im Überwiegen-
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in
Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind
und über die Niere ausgeschieden werden können.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr
verzögert zuließen.

Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der
Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei
diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die
Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr
Nutzen.

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl. durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 10
- 15

- Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
- 20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungs-
- 25
- 30
- 35
- lösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer



CULLENS & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl. durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 10
- 15

- Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
- 20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer
- 25
- 30
- 35

Correspondence
GPO Box 1074
Brisbane QLD 4001
Australia

Offices
Brisbane
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Brisbane Office
Level 26, MLC Building
239 George Street, Brisbane
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555
+61 7 3221 8761
Facsimile +61 7 3229 3384
+61 7 3229 6598
Email mail@cullens.com.au
Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHBERGER *
B.Sc. Eng. Grad. Dip. Eng. (PTA)
CLAUDE ANESE **
B.Sc. Hon. M.Bi.Sc. Dip. Law (PTA)
RONALD J. HALDWAY **
M.Sc. Hon. Dip. Eng. M.Bi.Sc. Dip. Law (PTA)
IAN de JONGE *
B.Sc. Hon. PhD Dip. Eng. M.Bi.Sc. Dip. Law (PTA)
KENNETH G. FINNEY *
B.Sc. Hon. PhD Grad. Dip. Eng. (PTA)

ALISON M. McMILLAN **
B.Sc. Hon. M.Bi.Sc. PhD Grad. Dip. Eng. (PTA)
ELINA MCCUTCHEON **
B.Sc. Hon. Dip. Law (PTA)
BARRY JAMES
Assoc. NZ/Med. (NZ) Dip. Eng. (PTA)
WENDY DEAR
M.Bi.Sc. Hon. PhD

GINT MILNS
B.Sc. Hon. PhD
DAVID MORGAN
B.Sc. Hon. PhD
IRENE ELLUL
B.Sc. Hon. PhD Practice Manager

Patent and Trade Mark Attorneys Australia and New Zealand. Legal Practitioners * Partner ** Associate



3310263

CULLEN & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

- 1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patent-
schriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098,
24 34 550 sowie den US-PSen 34 10 794, 37 79 907 u.dgl.
beschrieben.

- 5 Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung,
die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit
einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert,
aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberflä-
10 che die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung
enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlö-
sung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlös-
liche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phe-
nol oder Naphtol in flüssiger Lösung vor und vermischt
15 diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest,
daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembran-
schicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und
in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in
ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das
20 nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren
kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem
System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran
entfernt werden.

- 25 Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zu-
nächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie
den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen na-
türlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden
müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt
30 darstellt.

- Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die
natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren
oder durch Zusatz eines emulsionbrechenden Mittels.
35 Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß
Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System
zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System
hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

Correspondence
GPO Box 1074
Brisbane QLD 4001
Australia

Offices
Brisbane
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Level 26, MLC Building
239 George Street, Brisbane
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555

+61 7 3221 8761

Facsimile +61 7 3229 3384

+61 7 3229 6598

Email mail@cullens.com.au

Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. LICHTBERGER

BE (E), Grad. Inst. DIPLO

CLAUDE ANEN

BE (E), MScs, Dip. Law, DIPLO

RONALD A. HALLIDAY

MS, Dip., Dip. Leg., MRACI IP, DIPLO

IAN A. JONGE

BS, Dip., PhD, Dip. Leg., MRACI IP, DIPLO

KENNETH G. HINNEY

BS, Dip., PhD, Grad. Dip. DIPLO

ALISON M. MCAMILLAN

BS, Dip., MS, PhD, Grad. Dip. DIPLO

MRACI IP, DIPLO

ELINA MCUTCHEON

BE, BS, DIPLO

BARRY JAMES

Assoc. NZ Patent Solicitor

WENDY DEAR

MR (E) Dip. Leg. DIPLO

GINT SHINY

BS, Dip., PhD

DAVID MORGAN

BE (E), Dip.

IRENE ELUI

BE (E) Patent Manager

Printed in New South Wales Australia by the Australian Printing Company, Sydney



CULLEN & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung
der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emul-
sionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkei-
ten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt
werden können.

- Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wass-
rigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkei-
ten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerschei-
nungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssig-
keitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung ge-
bracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmem-
bran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

- 15 Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein
Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit
dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen
System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung
20 des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssig-
keit stattfindet.

- Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine
Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vor-
stehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

- 30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung
von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbeson-
dere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu rei-
nigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine
Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden
und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reini-
gungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesent-
lichen das gleiche Trennverhalten wie die bekannte

Correspondence
GPO Box 1074
Brisbane QLD 4001
Australia

Offices
Brisbane
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Brisbane Office
Level 20, MLC Building
239 George Street, Brisbane
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555
+61 7 3221 8761
Facsimile +61 7 3229 3384
+61 7 3229 6598

E-mail
mail@cullens.com.au
Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHBERGER
CLAUDE ANESE
RONALD A. HALIDAY
IAN de JONGE
KENNETH G. FINNEY

ALISON M. MILLAN
ELISA MACUTCHEON
BARRY JAMES
WENDY DEAR

GINTILINS
DAVID MORGAN
JRENE FLUJ

Patent and Trade Mark Attorneys, Australia and New Zealand, Licensed Patent Attorneys, Engineers, Accountants

11
6

1 Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

10

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

25

Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

30

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

35

- 1 gefälles permeieren die im wässrigen System, beispiels-
weise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispiels-
weise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die
hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und
5 werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die die-
se Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige
Lösung.

- 10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so-
lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für
die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzen-
trationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausge-
glichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber wäh-
rend der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von
15 diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser
Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemi-
sche Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung die-
ser Substanzen u.dgl.

- 20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren
ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den
abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann
wunschgemäß wieder eingesetzt werden.

- 25 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennens-
werte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran
besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine
der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Re-
gelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite
30 der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmit-
tel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vor-
liegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran be-
netzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der bei-
den Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssig-
35 keit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf
die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Ober-
fläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die
beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-

1 dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so
daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wäss-
rigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren
und somit entfernt werden können.

5

Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer
Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Rei-
nigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer
speziellen Aufbereitung bedürfte.

10

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind
in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung
erläutert.

15

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit
der Erfindung

20

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungs-
einheit unter Darstellung der benetzten Membran

Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der
Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter
Herausstellung der benetzten Membran
und

25

Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen
Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

30

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach
dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können,
gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorgani-
scher oder organischer Art sein können. Unter lipophilen
Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die glei-
chermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich
sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen,
die erheblich besser in Wasser löslich sind als in un-
polaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren
eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

35

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens praktisch keine nennenswerte Extraktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet. Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle, 5 ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen Umfang löslich sind.

Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, beispielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftretenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln, wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssigkeit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Patienten unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Insbesondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu extrahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungsmittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht löslichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel verstanden, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindungen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 verwendet werden. 10 15 20 25 30

Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkohlenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baumwollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise 35

Clin Biochem 1981 Jun;14(3):119-25

Quantitation of lipid profiles from isolated serum lipoproteins using small volumes of human serum.

Bloom RJ, Elwood JC

Methodology is described that isolates the individual serum lipoproteins, VLDL, LDL and HDL and quantitates the free cholesterol, esterified cholesterol, triglycerides and phospholipid classes in each fraction using 2-3 mL of serum. The determination of the methyl esters of fatty acids from the various lipid classes is described. The lipoproteins are isolated by non-linear density ultracentrifugation using 1 mL of serum per swinging bucket. The lipids are obtained by solvent extraction. The cholesterol, cholesterol esters and triglycerides are separated by TLC using a petroleum ether:diethyl ether system and the phospholipids are separated using a chloroform:methanol system. All lipid classes are quantitatively determined and recovery data are presented. Analysis of the fatty acid profiles of the lipid classes using GLC is described. The methodology can be adapted to partial determination if in-depth studies are not required.